

А. А. Полуйкова, А. Ю. Платонова,
Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин

ООО У-Синтез, 620027, Екатеринбург,
ул. Луначарского, 60, ХТИ;

Тел.: (343) 388-23-78;

E-mail: annapoluikova200@mail.ru

Синтез 5-тиокарбомойл- и 5-(тиазол-2-ил)- 2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиrido[1,2-а] хинолино-5-карбонитрилов

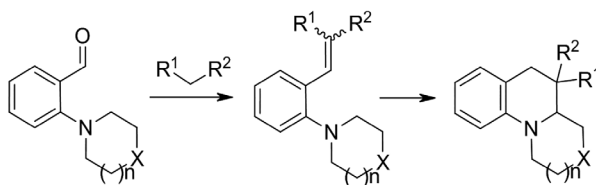
Реакции циклизации, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта, являются удобным методом синтеза конденсированных частично гидрированных хинолинов. В данной работе мы представляем исследование взаимодействия *орто*-диалкиламинобензальдегидов с циантоацетамидом и [4-арил-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрилом, протекающего по механизму трет-аминоэффекта. Конденсацией синтезированного 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиоамида с α -бромацетофеноном был получен 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиrido[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил.

© Полуйкова А. А., Платонова А. Ю., Глухарева Т. В., Моржерин Ю. Ю., 2015

Введение

Реакции, протекающие по механизму *трет*-аминоэффекта, представляют интерес для химиков-органиков с точки зрения направленного синтеза широкого ряда азотсодержащих гетероциклов [1, 2]. К ним относятся реакции циклизации сопряженных N,N-дизамещенных аминов, ключевой стадией которых является перенос водорода от формально неак-

тивированного α -углеродного атома диалкиламиногруппы к одному из атомов ненасыщенного заместителя, такого, например, как C = C, C = N, N = O, C = O и т. д. В зависимости от характера ненасыщенного заместителя выделяют реакции Мет-Кона [3] и реакции Рейнхольдта [4]. Для нас представляют интерес превращения первого типа, в результате которых происходит прев-



ращение новой С-С связи. Общая схема изучаемых нами превращений показана ниже.

Согласно анализу литературных данных, в основном были исследованы циклизации соединений, у которых терминальный атом углерода винильной группы имеет две цианоили сложноэфирные группы. Циклизация соединений, у которых при β -углеродном атоме винильной группы два различных заместителя, исследо-

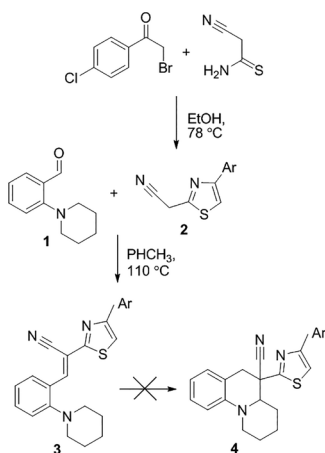
вана в гораздо меньшей степени. При этом единственный пример подобного превращения с циантиоацетамидом описан нашей группой [5]. Аналогичные реакции с [4-арил-1,3-тиазол-2-ил] ацетонитрилом ранее не проводились.

В данной работе нами впервые показана возможность синтеза 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрила из соответствующего тиамида реакцией Ганча [6].

Результаты и обсуждение

Нами было исследовано взаимодействие 2-пиперидинобензальдегида **1** с [4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил] ацетонитрилом **2**. Исходное СН-активное соединение (производное тиазола **2**) было синтезировано взаимодействием циантиоацетамида с α -бромацетофеноном, представляющим собой известный метод синтеза тиазолов по Ганчу.

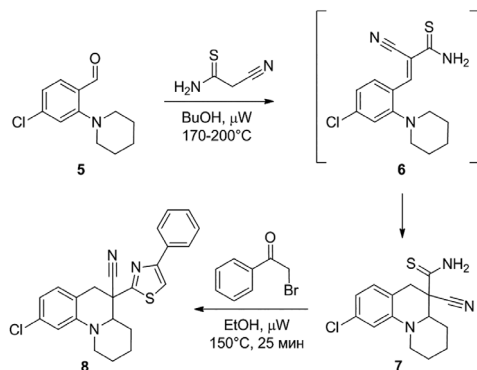
В результате реакции было выделено винилпроизводное **3** с выходом 87 %. Однако нам не удалось зациклизовать 3-[2-(пиперидин-4-ил)фенил]-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил] проп-2-еннитрил (**3**).



Альтернативным образом 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилы, подобные соединению **4**, могут быть синтезированы из соответствующих гексагидрохинолино-5-карботиамидов реакцией Ганча.

Исходный 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиамид **7** был получен взаимодействием циантиоацетамида с 2-(пиперидин-1-ил)-4-хлорбензальдегидом **5** при нагревании при 200 °С в течение 10 мин. в микроволновом реакторе. В результате конденсации бензальдегида **5** с СН-кислотой происходит образование винилпроизводного **6**, который под действием высокой температуры циклизуется с образованием продукта тандемной реакции **7** (выход соединения **7** составляет 73 %). Реакция протекает диастереоселективно с образованием одного изомера (согласно данным ЯМР ^1H).

Было показано, что в результате конденсации 9-хлор-5-циано-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолино-5-карботиамида **7** с α -бромацетофеноном происходит образование 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-



9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрила 8 при проведении превращения при 150 °С в течение 25 мин. в микроволновом реакторе. При этом выход продукта реакции составляет 70 %. В результате превращения образуется два диастереомера (соотношение ~2:1).

Стоит отметить, что многочисленные попытки провести подобную кон-

денсацию при кипячении в этаноле (даже при продолжительном нагревании) не дали никаких результатов.

Таким образом, было показано, что реализуется только один подход к синтезу 5-(4-фенилтиазол-2-ил)-2,3,4,4а,5,6-гексагидрохинолин-5-карбонитрилов. Причем образование тиазольного цикла происходит только в микроволновом реакторе.

Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Solufol UV 254 в системе: хлороформ (проявление УФ-лампой). ИК-спектры записаны на спектрофотометре Bruker Alpha. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AvanceII (400 и 100 Мгц, соответственно), внутренний стандарт – ТМС, в Лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов при ЦКП УрФУ. Масс-спектры зарегистрированы на спектрометре MAT 11 (ЭУ, 70 эВ). Реакции под действием микроволнового облучения были выполнены в реакторах AntonPaarMonowave 300. Температуры плавления были определены на приборе StuartSMP3 и не корректировались. Элементный анализ выполнен

на CHNS-анализаторе PE 2400 SeriesII.

Исходные *орто*-диалкиламинобензальдегиды 1 и 5 были получены с выходами 60–80 % путем нуклеофильного замещения атома фтора в соответствующих 2-фторбензальдегидах пиперидином по описанной ранее методике [7]. 2-Фторбензальдегиды – коммерческие препараты фирмы Acros.

Методика получения соединения 2

К раствору 2,0 ммоль цианацеттиоамида в 8,0 мл этанола добавляют 2,0 ммоль α -бромацетофенона. Кипятят в течение 1–3 ч. Окончание реакции определяют при помощи ТСХ. Далее реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

[4-(4-Хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]-ацетонитрил (2)

Выход 0,64 г (93 %). Коричневые блестящие кристаллы. Т. пл. 126–127 °C [8]. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 8,03 (1H, с., ThiazolH), 7,98–7,93 (2H, м., ArH), 7,44–7,39 (2H, м., ArH), 4,48 (2H, с., CH₂). Найдено, %: N 11,87. C₁₁H₇ClN₂S. Вычислено, %: N 11,94.

Методика получения 2-винил-N,N-диалкиланилина 3

К раствору 1.0 ммоль бензальдегида

5 в 10 мл толуола добавляют 1,0 ммоль [4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил]ацетонитрила 6 и кипятят реакционную массу в течение 10–30 ч. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*, остаток кристаллизуют из этанола.

3-[2-(Пиперидин-4-ил)фенил]-2-[4-(4-хлорфенил)-1,3-тиазол-2-ил] проп-2-еннитрил (3)

Выход 0,245 г (87 %). Желто-оранжевые кристаллы. Т. разл. 145 °C. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 8,41 (1H, с., CH), 8,16 (1H, с., ThiazolH), 8,07 (1H, уш.д., J = 7,5, ArH), 8,05–8,00 (2H, м., Ph), 7,51–7,41 (3H, м., ArH + Ph), 7,21–7,11 (2H, м., ArH), 3,01–2,93 (4H, м., CH₂NCH₂), 1,83–1,74 (4H, м., 2CH₂), 1,67–1,59 (4H, м., 2CH₂). Найдено, %: C 68,00, H 4,93, N 10,30. C₂₃H₂₀ClN₃S. Вычислено, %: C 68,05, H 4,97, N 10,35.

Методика получения тетрагидрохинолина 7

К раствору 0,5 ммоль бензальдегида 5 в 2 мл бутанола-1 в сосуде, снабженном якорем для перемешивания, добавляют 0,5 ммоль цианацеттиоамида. Сосуд закрывают крышкой с перфорированной септой и нагревают в микроволновом реакторе при температуре 200 °C в течение 10 мин. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

(4aS*,5R*)-9-Хлор-5-циано-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]хинолино-5-карботиоамид (7)

Выход 0,11 г (73 %). Второй диастереомер в спектре ЯМР ¹H не наблюдается. Коричневые кристаллы. Т. пл. 187–189 °C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3333 (NH), 3153 (NH), 2245 (CN). Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 10,19 (1H, с., NH), 9,10 (1H, с., NH), 6,97 (1H, д., J = 8,0, H-7 ArH), 6,91 (1H, д., J = 1,7, H-10 ArH), 6,65 (1H, д. д., J₁ = 8,0, J₂ = 1,8, H-8 Ar), 4,01 (1H, уш.д., J = 12,1, 1-CHeq), 3,63 (1H, д., J = 16,0, 6-CHeq), 3,51–3,42 (1H, м., 4a-CHax),

3,04 (1H, д., J = 16,2, 6-CHax), 2,74 (1H, д. д. д., J₁ = 12,4, J₂ = J₃ = 2,8, 1-CHax), 1,99–1,77 (3H, м., 2,3,4-CHeq), 1,69–1,52 (1H, м., CHax), 1,49–1,28 (2H, м., 2CHax). Найдено, %: C 58,88, H 5,25, N 13,65. C₁₅H₁₆ClN₃S. Вычислено, %: C 58,91, H 5,27, N 13,74.

Методика получения тетрагидрохинолина 8

К раствору 0,5 ммоль 9-хлор-5-циано-2,3,4,4a,5,6-гексагидро-1H-пиридо[1,2-a]хинолино-5-кар-

ботиоамида 7 в 2 мл этанола в сосуде, снабженном якорем для перемешивания, добавляют 0,5 ммоль α -бромацетофенона. Сосуд закрывают крышкой с перфорированной септой и нагревают в микроволновом реакторе при температуре 150 °С в течение

25 мин. Окончание реакции определяют по ТСХ. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры. Растворитель удаляют *in vacuo*. Полученный твердый осадок перекристаллизовывают из этанола.

(4aS*,5R*)-5-(4-Фенилтиазол-2-ил)-9-хлор-2,3,4,4а,5,6-гексагидро-1Н-пиридо[1,2-а]хинолино-5-карбонитрил (8)

Выход 0,142 г (70 %). Получен как смесь двух диастереомеров (соотношение ~2:1). Коричневые кристаллы. Т. пл. 92–94 °С. Спектр ЯМР¹H (ДМСО-d⁶), δ , м. д.: 8,02 (1H, с., ThiazolH), 7,99–7,89 (2H, м., Ph), 7,46–7,37 (2H, м., Ph), 7,36–7,28 (1H, м., Ph), 7,03 (1H, д., J = 8,0, ArH), 6,95 (1H, с., ArH), 6,71–6,66 (1H, м., ArH), 4,06

(1H, уш.д., J = 13,0, 1-CHeq), 3,74–3,60 (2H, м., 6-CHeq, 4a-CHax), 3,41 (1H, д., J = 16,3, 6-CHax), 2,85 (1H, д. д. д., J_1 = 12,3, J_2 = J_3 = 2,1, 1-CHax), 1,91–1,72 (3H, м., 2,3,4-CHeq), 1,72–1,42 (3H, м., 2,3,4-CHax). Найдено, %: С 59,99, Н 4,96, N 10,32. C₂₃H₂₀ClN₃S. Вычислено, %: С 68,05, Н 4,97, N 10,35.

1. Meth-Cohn O., Suschitzky H. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1972. V. 114. P. 211.
2. Matyus P., Elias O., Tapolcsanyi P., Polonka-Balint A., Halasz-Dajka B. // *Synthesis*. 2006. № 16. P. 2625.
3. Meth-Cohn O. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. 1996. V. 65. P. 1
- Verboom W., Reinhoudt D. N. // *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*. 1990. V. 109. P. 311.
4. Глухарева Т. В., Климова Е. П., Платонова А. Ю., Моржерин Ю. Ю. // *Химия гетероциклических соединений*. 2008. № 44. С. 942.
5. Ли Дж. Именные реакции. Механизмы органических реакций. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 456 с.
6. Деева Е. В., Глухарева Т. В., Зыбина Н. А., Моржерин Ю. Ю. // *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2005. Т. 54, № 6. С. 1492.
7. Патент WO03105842 (A1). Derivatives of chromen-2-one as inhibitors of vegf production in mammalian cells / Novuspharma S. P. A., Ernesto M., Giovanni D. R., Mario G. Заявлено 12.06.2003; опубл. 24.12.2003. Бюлл. № РСТ/EP2003/006191 2003, с. 114.

Рекомендуем при цитировании данной статьи следующую ссылку: Poluikova A. A., Platonova A. Yu., Glukhareva T. V., Morzherin Yu. Yu. Synthesis of 5-thiocarbomoyl- and 5-(thiazole-2-yl)-2,3,4,4а,5,6-hexahydro-1Н-pyrido[1,2-а]quinoline-5-carbonitriles // *Chimica Techno Acta*. 2015. Vol. 2. № 2. P. 98–107.